NOTICE SCIENTIFIQUE

Dénomination
Aciclovir Sandoz 200 mg comprimés.
Aciclovir Sandoz 800 mg comprimés.

Titulaire d'enregistrement
Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

Fabricant
Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Allemagne.

Composition
Aciclovir Sandoz 200 mg comprimés
Aciclovir 200 mg – lactose – amidon de maïs natriumglycoll. – cell. Microcryst. – Copolyvidon – Magnes. stear. pro tabl. compr. una

Aciclovir Sandoz 800 mg comprimés
Aciclovir 800 mg – amidon de maïs natriumglycoll. – cell. microcryst. – Copolyvidon – Coll. siliciumdiox. anh.– Magnes. stear. pro tabl. compr. una

Forme, voie d'administration et conditionnement
Aciclovir Sandoz 200 mg comprimés: plaquette thermoformée en PVC/Al avec 25 comprimés
Aciclovir Sandoz 800 mg comprimés: plaquette thermoformée en PVC/Al avec 35 comprimés

Propriétés
Propriétés pharmacodynamiques

In vitro, l'aciclovir a une activité antivirale – par ordre décroissant – contre les virus suivants du groupe de l'herpès:

- Virus Herpes Simplex (HSV) type I et II
- Virus Varicella Zoster (VZV)
- Virus Epstein-Barr (EBV)
- Cytomegalovirus (CMV)

Après avoir pénétré dans une cellule infectée par l'herpès, l'aciclovir se transforme en monophosphate d'aciclovir (analogue au nucléoside) par thymidinekinase codifiée dans les HSV, VZV et EBV et est ensuite transformé en diphosphate et triphosphate d'aciclovir par l'action d'enzymes cellulaires.

Le triphosphate d'aciclovir agit en tant qu'inhibiteur et substrat de l'ADN-polymérase viral herpétique spécifique et empêche la synthèse virale ultérieure d'ADN, sans interférer avec les processus cellulaires normaux.

Un traitement prolongé ou des traitements répétés chez les patients qui présentent une déficience immunologique grave pourraient mener à une sélection d'une souche de virus moins sensibles qui ne pourraient plus réagir à un traitement continu. En général, la plupart de ces virus isolés en clinique montrent un manque de thymidinekinase. Des cas de souches virales à thymidinekinase et polymérase du DNA altéré ont été rapportés. In vitro, une exposition du HSV à l'aciclovir peut produire des virus moins sensibles. La corrélation entre la sensibilité au virus in vitro et la réponse clinique à l'aciclovir n'est pas claire.

Propriétés pharmacocinétiques

Résorption

L'aciclovir n'est résorbé qu'à 15 à 30%. Après absorption de 200 mg d'aciclovir toutes les 4 heures, la concentration moyenne du pic plasmatique lors de l'état d'équilibre (Css max.) est de 0,7 mcg/ml et la concentration moyenne de la vallée plasmatique minimale (Css min.) de 0,4 mcg/ml. Après une prise de 400 ou 800 mg toutes les 4 heures, ces valeurs sont de respectivement 1,2 mcg/ml – 1,8 mcg/ml et 0,6 – 0,9 mcg/ml.

Distribution

L'aciclovir se lie de 9 à 33% aux protéines plasmatiques, de sorte qu'il y a peu d'interactions avec d'autres médicaments à attendre suite à un déplacement au site de liaison.
Les taux du liquide cérébrospinal correspondent à environ 50% des taux plasmatiques.

Métabolisme

L'aciclovir n'est métabolisé que dans une faible mesure. Son seul métabolite important est le 9-carbométhoxy-méthylguanine qui représente environ 10-15 % de la dose et est éliminé dans les urines.

Excrétion

La clairance rénale de l'aciclovir est plus élevée que la clairance créatinique ce qui indique qu'il se produit, outre la filtration glomérulaire, une sécrétion tubulaire. Si l'aciclovir est administré 1 heure après 1 g de probénécide, la demi-vie d'élimination est prolongée de 18 % et l'aire sous la courbe augmente de 40 %. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination est de ± 2,9 heures. Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique (clairance créatinique <50 ml/min), la demi-vie d'élimination moyenne est de 19,5 heures. Au cours d'une dialyse, les taux plasmatiques diminuent d'environ 60%.
Des études ont démontré qu'il n'y a pas de modifications dans la pharmacocinétique ni de l'aciclovir ni du zidovudine quand ils sont administrés simultanément à des personnes HIV positives.

Indications thérapeutiques

Herpes Simplex

Traitement des infections de la peau et des muqueuses dues à l'herpès simplex dont les formes primaires et récurrentes de l'herpès génital.
Prophylaxie des infections dues à l'herpès simplex chez les patients immunodéprimés.
Réduction des infections récidivantes dues à l'HIV chez les patients immunocompétents.

Herpes Zoster

Traitement du zona (chez les patients immunodéprimés et immunocompétents).
Prévention de la douleur associée au zona chez des patients immunocompétents de plus de 50

ans.
Traitement de la varicelle chez les patients immunodéprimés et chez les patients immunocompétents à risque, ainsi que chez les adultes, enfants et adolescents présentant des réactions cutanées au visage.
Aciclovir Sandoz peut aussi être utilisé en remplacement d'une administration parentérale dans le traitement prophylactique d'infections dues au cytomégalovirus chez les patients ayant subi une transplantation médullaire. Cette administration orale en remplacement d'une administration intraveineuse permet de réduire le risque de mortalité et de virémie.

Posologie et mode d'emploi
Les comprimés Aciclovir Sandoz doivent être avalés avec un peu de liquide.

1. Adultes
A. HSV
Traitement des infections dues à l'herpès simplex
Aciclovir Sandoz 200 mg comprimés – 5 fois par jour à intervalles de 4 heures, avec interruption la nuit. Le traitement doit être poursuivi pendant cinq jours; dans les cas d'infection primaire grave, un traitement plus long peut s'avérer nécessaire.
La première dose doit être prise le plus rapidement possible après le début de l'infection alors que lorsqu'il s'agit d'une infection récurrente, le traitement débutera de préférence au stade prodromique ou immédiatement après l'apparition des premières lésions.
Chez les patients fortement immunodéprimés ou chez les patients ayant une résorption réduite, la dose peut être doublée ou une administration intraveineuse envisagée.

Prophylaxie des infections dues à l'herpès simplex chez les patients immunodéprimés
Aciclovir Sandoz 200 mg - 4 fois par jour à intervalles d'environ 6 heures. Chez les patients fortement immunodéprimés (par ex. après transplantation médullaire) ou chez les patients ayant une résorption intestinale réduite, la dose peut être doublée jusqu'à 400 mg par prise**.**
La durée de la prophylaxie dépend de la période de risque.

Réduction des infections HSV récidivantes chez les patients immunocompétents
Aciclovir Sandoz 200 mg comprimés - 4 fois par jour, toutes les 6 heures.
Pendant un traitement immunosuppressif avec Aciclovir Sandoz dosé à 800 mg par jour, une infection peut se déclarer chez certains patients.
Le traitement doit être interrompu tous les 6 à 12 mois afin de pouvoir évaluer l'évolution normale de la maladie.
Une posologie d'Aciclovir Sandoz 200 mg, 3 fois par jour, toutes les 8 heures et même Aciclovir Sandoz 200 mg, 2 fois par jour, toutes les 12 heures peut être efficace dans certains cas.

B. VZV
Traitement de la varicelle et des infections dues à l'herpès zoster
La dose est de 800 mg Aciclovir Sandoz comprimés, 5 fois par jour, toutes les 4 heures, avec interruption la nuit, pendant 7 jours.
Afin de prévenir la douleur associée au zona, le traitement avec aciclovir doit être instauré dès que possible après l'apparition des symptômes, au plus tard au cours des 72 heures après le début des réactions cutanées.
Chez les patients fortement immunodéprimés ou chez les patients présentant une réduction de la résorption, il faut envisager une administration intraveineuse. Le traitement doit être instauré dès que possible après le début de l'infection. Les résultats du traitement dépendent

du moment de son instauration.

2. Enfants

Traitement des infections dues à l'herpès simplex et en prophylaxie d'infections au herpès simplex chez les enfants immunodéprimés

Les enfants de plus de 2 ans reçoivent la même dose que les adultes. Les enfants de moins de 2 ans reçoivent la moitié de la dose prescrite aux adultes.

Traitement de la varicelle

- enfants de plus de 6 ans: 800 mg Aciclovir Sandoz, 4 fois par jour
- enfants entre 2 et 6 ans: 400 mg Aciclovir Sandoz, 4 fois par jour
- enfants de moins de 2 ans: 200 mg Aciclovir Sandoz, 4 fois par jour

La posologie peut aussi être calculée sur base de 20 mg Aciclovir Sandoz par kg de poids corporel, 4 fois par jour.

Le traitement doit être poursuivi pendant 5 jours.

Des données spécifiques concernant le traitement d'infections par herpès simplex ou par herpès zoster chez les enfants immunocompétents ne sont pas disponibles.

3. Personnes âgées

Chez les personnes âgées, l'élimination totale de l'aciclovir décroît avec la clairance créatinique. Il faut s'assurer que les personnes âgées recevant des doses élevées d'Aciclovir Sandoz absorbent suffisamment de liquide. Une attention particulière sera prêtée à l'ajustement de la dose chez les patients âgés présentant une fonction rénale diminuée.

4. Insuffisance rénale

Traitement et prophylaxie des infections dues à l'Herpes Simplex

Les doses orales recommandées n'entraînent pas d'accumulation d'aciclovir au-dessus des taux sans danger obtenus après perfusion intraveineuse.

Néanmoins, une dose de 200 mg 2 fois par jour toutes les 12 heures est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine <10 ml/min.)

Traitement de la Varicelle et d'infections à l'Herpes Zoster

Chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance créatinique entre 10-20 ml/min.), une posologie de 800 mg, 3 fois par jour, toutes les 8 heures est recommandée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance créatinique <10 ml/min.), une posologie de 800 mg toutes les 12 heures est recommandée.

Contre-indications

Aciclovir est contre-indiqué chez les patients dont l'hypersensibilité à l'aciclovir est connue.

Effets indésirables

On a mentionné des éruptions cutanées; elles ont disparu à l'arrêt du traitement.

Les problèmes gastro-intestinaux comprennent nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales. Des études contrôlées n'ont établi aucune différence entre le placebo et l'aciclovir en ce qui concerne la fréquence de problèmes gastro-intestinaux.

De temps à autre, les effets secondaires suivants ont été rapportés chez les patients recevant l'aciclovir en traitement oral:

Une augmentation modérée et transitoire de la bilirubine et des enzymes hépatiques, une légère augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine, une légère diminution des paramètres hématologiques, des céphalées et de la fatigue.

Quelques cas de réactions neurologiques réversibles telles que vertiges, confusion, hallucinations et somnolence, ont été rapportés occasionnellement, d'habitude chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou autrement prédisposés.
Des cas isolés mentionnent une augmentation d'une perte de cheveux diffuse. Comme ce type de perte de cheveux est associé à des pathologies et des médicaments divers, aucun lien causal avec l'aciclovir n'a été établi.
Chez les patients sous traitement antiviral (surtout avec Retrovir oral), l'addition d'Aciclovir Sandoz n'entraîne pas d'augmentation significative de la toxicité.

Mutagénicité
Les résultats d'une série complète de tests de mutagénicité in vitro et in vivo indiquent que l'aciclovir ne comporte pas de risques génétiques pour l'homme.

Carcinogénicité
Des études à long terme chez le rat et la souris ont montré que l'aciclovir n'est pas carcinogène.

Teratogénicité
L'administration systématique d'aciclovir suivant des tests standardisés internationaux n'a pas eu d'effets embryotoxiques ni tératogènes chez le lapin, le rat et la souris. Des anomalies fœtales ont été observées chez des rats lors d'un test non standardisé. Ceci a été le cas uniquement après l'administration de doses sous-cutanées élevées qui ont entraîné des effets toxiques chez l'animal mère. La signification de ce résultat est incertaine.

Fertilité
Chez le rat et le chien, uniquement à posologie extrêmement élevée, bien au-dessus du niveau thérapeutique, on a constaté des effets secondaires généralement réversibles sur la spermatogenèse suite à une toxicité généralisée. Lors d'études chez deux générations de souris, aucun effet sur la fertilité a été observé.

Précautions particulières
Afin d'éviter le risque d'une propagation de l'infection virale, surtout en cas de lésions cutanées, les patients doivent en être avertis.

Grossesse et lactation
On ne dispose que de données incomplètes sur l'utilisation d'Aciclovir Sandoz chez la femme pendant la grossesse. La prudence s'impose.
Après administration orale d'Aciclovir Sandoz 200 mg 5 fois par jour, les concentrations d'aciclovir présent dans le lait maternel peuvent varier entre 0,6 fois et 4,1 fois les concentrations plasmatiques correspondantes. Ceci correspond à une dose théorique de 0,3 mg/kg/jour pour le nourrisson. La prudence est requise.

Interactions
Le probénécide augmente le temps de demi-vie plasmatique de l'aciclovir ainsi que l'aire sous la courbe.
Il est possible que d'autres médicaments qui ont un effet sur la physiologie du rein influencent la pharmacocinétique de l'aciclovir.
Néanmoins, aucune autre interaction médicamenteuse n'a été rapportée.

Surdosage

L'aciclovir n'est que partiellement résorbé par les intestins. L'apparition de réactions toxiques graves après l'absorption de 5 mg en une fois est peu probable. On ne dispose pas de données sur les conséquences d'une absorption de doses importantes. Des doses intraveineuses simples jusqu'à 80 mg/kg ont été administrées sans effets secondaires.
En cas d'absorption de quantités d'aciclovir dépassant les 5 mg en une fois, il est recommandé de surveiller le patient de près.
L'aciclovir est dialysable par hémodialyse.

Conservation
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
À conserver à température ambiante (15-25°C), à l'abri de la lumière.
Ne pas utiliser Aciclovir Sandoz après la date de péremption mentionnée sur l'emballage après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Numéros d'autorisation de mise sur le marché
Aciclovir Sandoz 200 mg comprimés : BE225547
Acciclovir Sandoz 800 mg comprimés : BE225556

Mode de délivrance
Médicament soumis à prescription médicale

A. Dernière mise à jour de la notice 05/2011
B. La date de l'approbation de cette notice date du 09/2011.